

<p>(7)</p>	<p>P83、 21 P83、 21</p>	<pre> graph TD A[Day 42 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg] -- IR 無 --> B[Day 72 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] B -- IR 無 --> C[Day 102 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] </pre>	<pre> graph TD A[Day 21~49 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg] -- IR 無 --> B[初回 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] B -- IR 無 --> C[2回目 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] </pre>	<p>初回 Add-back 日程変更のため (12-3)</p>
<p>13</p>	<p>IX.2.1 ドナーの選択基準及び除外基準</p>			
<p>(1)</p>	<p>P84、21行 P84、21~22行</p>	<p>3) 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 93%以上の者。</p>	<p>3) 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 93%以上の者 (経皮的測定でも可)。</p>	<p>記載整備 (13-2)</p>
<p>(2)</p>	<p>P84、下 2 行~ P85、3 行 P84、下 1 行~ P85、4 行</p>	<p>(1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有及び既往のある者。 (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。 (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。 (4) 間質性肺炎の現有及び既往のある者。 (5) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。</p>	<p>(1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有又は既往のある者。 (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有又は既往のある者。 (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有又は既往のある者。 (4) 間質性肺炎の現有又は既往のある者。 (5) 悪性腫瘍の現有又は既往のある者。</p>	<p>記載整備 (13-2)</p>

(3)	P85、12行 P85、13～23行	(14) その他、総括責任者（又は、治療に当たる分担研究者）が不適当と認めた者。	(14) その他、総括責任者（又は、治療に当たる分担研究者）が不適当と認めた者。 <u>なお、以下のいずれかに該当する者は、慎重に適格性を判定する。また、適格と判定された場合でも、G-CSF製剤の投与にあたり、特に慎重に対応する。</u> (1) <u>治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する者。</u> (2) <u>治療又は精密検査が必要な臨床検査値異常を有する者（軽度で是正可能と考えられる鉄欠乏性貧血を除く）。</u> (3) <u>神経障害を有する者。</u> (4) <u>薬物治療を必要としない高血圧、糖尿病を有する者。</u> (5) <u>高脂血症を有する者。</u> (6) <u>白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる者。</u> (7) <u>炎症性疾患を有する者。</u>	学会ガイドラインに合わせ、ドナー適格性判定時及びG-CSF投与時の注意事項を追加（13-1）
14	IX.2.2.1.1 仮登録時選択基準（被験者）			
(1)	P85、下10行 P86、3行	…最新の治療成績で、95%信頼下限が50%を超えている…	…最新の治療成績で、 <u>2年生存率の95%信頼下限が50%</u> を超えている…	記載整備（14-1）
(2)	P86、14～15行 P86、下10～9行	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ月以上の生存が可能であると思われる20歳以上60歳以下の患者。	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ月以上の生存が可能であると思われる、 <u>仮登録時の年齢が20歳以上60歳以下</u> の患者。	記載整備（14-2）
(3)	P85、19行 P85、下4行	…提供可能なHLA <u>適合</u> または1抗原不一致（血清型）…	…提供可能なHLA <u>一致</u> または1抗原不一致（血清型）…	記載整備（14-1）

15	IX.2.2.1.2 仮登録時除外基準 (被験者)			
(1)	P86、下7～6行 P87、6～8行	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中の患者。 (2) ACV 製剤で治療中の患者。	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV 製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。	被験者除外基準の変更 (15-1)
16	IX.2.2.2.1 本登録時選択基準 (被験者)			
(1)	P87、16行～P88、2行 P87、下6行～ P88、20行	(3) ドナーから採取された純化後の CD34 陽性細胞数が 4.0×10^6 個/kg 以上の患者。* (省略) (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。 *: (3) の設定根拠 HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低 CD34 陽性細胞数については…純化後の CD34 陽性細胞数としては 4.0×10^6 個/kg 以上が必要であると <u>した。</u>	(3) ドナーから採取された純化後の CD34 陽性細胞数が 4.0×10^6 個/kg 以上の患者、あるいは、 <u>2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満であって、総括責任者及び治療を担当する分担研究者の協議により移植が適当であると判断された患者。</u> * (省略) (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。 *: (3) の設定根拠 HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低 CD34 陽性細胞数については…純化後の CD34 陽性細胞数としては 4.0×10^6 個/kg 以上が必要であると考えられる。しかし、移植する CD34 陽性細胞が 2.0×10^6 個/kg 以上であれば生着が期待できるので、 <u>2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満の CD34 陽性細胞が得られた場合には、総括責任者及び治療にあたる分担研究者の協議により移植を実施することも可とした。</u>	目標値未満の CD34 陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため (16-1)
17	IX.2.2.2.2 本登録時除外基準 (被験者)			
(1)	P88、4～7行	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガン	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガン	被験者除外基準の

	P88、22～24行	シクロビル製剤にて治療中の患者。 (2) 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない患者。 (3) 治療を必要とするGVHDが発症した患者。 (4) ACV製剤で治療中の患者。	シクロビル製剤にて治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。	変更、誤記の訂正 (17-1、17-2)
18	IX.3.3 被験者の本登録			
(1)	P89、9～10行 P89、下8～7行	…純化後のCD34陽性細胞数が移植に必要な数に満たなかった場合には、…	…純化後のCD34陽性細胞数が移植に最低限必要と考えられる 2.0×10^6 個/kgに満たなかった場合には、…	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(18-1)
19	IX.6.2.3.3 CD34陽性細胞分離			
(1)	P92、11～13行 P92、下5～1行	アフエーシス後は、直ちにCD34陽性細胞分離装置を用いCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフエーシス毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。	アフエーシス毎に、又は2日分のアフエーシス産物をまとめて、CD34陽性細胞分離装置を用いてCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフエーシス及びCD34陽性細胞分離毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。なお、移植細胞中のCD34陽性細胞数の目標を 4.0×10^6 個/kg以上とする。	CD34陽性細胞分離手順の変更のため、及び目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(19-1、19-2)
20	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植			
(1)	P92、14～17行 P93、1～8行	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植 移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保する。移植日に用意した移植細胞(CD34陽性細胞の分離細胞 4.0×10^6 個/kg以上)を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植 移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保する。移植日に用意した移植細胞(CD34陽性細胞の分離細胞 4.0×10^6 個/kg以上を目標とする)を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。 得られた分離後のCD34陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg以上 4.0×10^6 個/kg未満の場合には、総括責任者及び治	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(20-1)

			療にあたる分担研究者の協議により移植を実施すること、及び生着が確認できればAdd-backを行うことも可とする。この場合も本臨床研究の実施方法に沿って治療・検査・観察等を行う。	
21	IX.6.2.5.1 初回の Add-back			
(1)	P92、下9行～ P93、1行 P93、12～22行	IX.6.2.5.1 初回の Add-back ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始（造血幹細胞移植後30日から40日の間の免疫表現型評価で循環血液中CD3陽性細胞 >100 個/ μ lとなった場合）が…造血幹細胞移植日を0日として42日目に細胞数 1×10^6 個/kgの遺伝子導入Tリンパ球をAdd-backする。 ハプロタイプ一致…Add-backは行わず、造血幹細胞移植後42日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。	IX.6.2.5.1 初回の Add-back ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植を受けた後、移植した造血幹細胞の生着が確認でき、自発的な免疫系再構築の開始（初回Add-back予定日の前日までに行う免疫表現型評価で循環血液中CD3陽性細胞 >100 個/ μ lとなった場合）が…造血幹細胞移植日を0日として21～49日目に細胞数 1×10^6 個/kgの遺伝子導入Tリンパ球をAdd-backする。 ハプロタイプ一致…Add-backは行わず、自発的な免疫系再構築の開始が確認された日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。	初回Add-back日程変更のため(21-1)
22	IX.6.2.5.2 2回目の Add-back			
(1)	P93、9～10行 P93、下3～2行	…免疫系再構築（初回のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築（初回のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(22-1)
(2)	P93、12～13行 P94、1行	…初回のAdd-backから30日後（造血幹細胞移植日を0日として72日目）に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	…初回のAdd-backから30日後に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	初回Add-back日程変更のため(22-2)
23	IX.6.2.5.3 3回目の Add-back			
(1)	P93、下12～11行 P94、11～12行	…免疫系再構築（2回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築（2回目のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(23-1)

(2)	P93、下9～8行 P94、14行	…2回目のAdd-backから30日後(造血幹細胞移植日を0日として102日目)に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	…2回目のAdd-backから30日後に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	初回Add-back日程変更のため(23-2)
24	IX.6.2.5.4 3回目のAdd-back以降			
(1)	P94、1～2行 P94、下11～10行	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(24-1)
25	IX.6.2.6.1 GVHDに対する治療			
(1)	P94、下7行 P95、15行	● 治療開始7日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	● 治療開始5日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	学会ガイドラインの変更による(25-1)
26	IX.6.2.6.1 GVHDに対する治療 IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back			
(1)	P94、下2行～ P95、7行 P95、20～下3行	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。 IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back …Add-backすることができる。 <u>発症したGVHDがGCV製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入Tリンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。</u>	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。 <u>遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back後に発症したGVHDがGCV製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入Tリンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。</u> IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back …Add-backすることができる。	記載整備(26-1)
27	IX.6.3.1.1 移植前処置			
(1)	P95、下7行～ P96、表15 P96、8行～表15	IX.6.3.1.1 移植前処置 骨髄破壊的前処置法として、TBI(7.5 Gy 単回照射 Day -9) + thiotepa 製剤(5 mg/kg/q12h Day -8) +	IX.6.3.1.1 移植前処置 骨髄破壊的前処置法として、TBI(7.5 Gy 単回照射 Day -9) + melphalan 製剤(70 mg/m ² /日 Day -8～Day -7)	移植前処置方法の変更及び抗胸腺グロブリン(ATG)を1

		<p>fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m²/日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 [3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) Day -6~Day -2] + 安静 (Day -1) を用いる。 移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p> <p style="text-align: center;">表 15 移植前処置</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">Day</th> <th style="text-align: center;">-9</th> <th style="text-align: center;">-8</th> <th style="text-align: center;">-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TBI</td> <td>7.5 Gy</td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>thiotepa</td> <td>5 mg/kg/q12h</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>fludarabine phosphate</td> <td>40 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>Thymoglobulin</td> <td>3 mg/kg/日 (Merieux)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 mg/kg/日 (Fresenius)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+methylpredonisolone</td> <td>2 mg/kg/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢血幹細胞移植</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Day	-9	-8	-7	TBI	7.5 Gy		↓			thiotepa	5 mg/kg/q12h			↓		fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓	Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)						5 mg/kg/日 (Fresenius)					+methylpredonisolone	2 mg/kg/日					末梢血幹細胞移植						<p>+ fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m²/日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 (Merieux, 3 mg/kg/日, Day -6~Day -2) + 安静 (Day -1) を用いる。 移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p> <p style="text-align: center;">表 15 移植前処置</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">Day</th> <th style="text-align: center;">-9</th> <th style="text-align: center;">-8</th> <th style="text-align: center;">-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TBI</td> <td>7.5 Gy</td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>melphalan</td> <td>70 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>fludarabine phosphate</td> <td>40 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>Thymoglobulin</td> <td>3 mg/kg/日 (Merieux)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+methylpredonisolone</td> <td>2 mg/kg/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢血幹細胞移植</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Day	-9	-8	-7	TBI	7.5 Gy		↓			melphalan	70 mg/m ² /日			↓	↓	fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓	Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)					+methylpredonisolone	2 mg/kg/日					末梢血幹細胞移植						<p>品目に限定したため (27-1、27-2)</p>
		Day	-9	-8	-7																																																																																									
TBI	7.5 Gy		↓																																																																																											
thiotepa	5 mg/kg/q12h			↓																																																																																										
fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓																																																																																									
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)																																																																																													
	5 mg/kg/日 (Fresenius)																																																																																													
+methylpredonisolone	2 mg/kg/日																																																																																													
末梢血幹細胞移植																																																																																														
		Day	-9	-8	-7																																																																																									
TBI	7.5 Gy		↓																																																																																											
melphalan	70 mg/m ² /日			↓	↓																																																																																									
fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓																																																																																									
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)																																																																																													
+methylpredonisolone	2 mg/kg/日																																																																																													
末梢血幹細胞移植																																																																																														
28	IX.6.3.1.2 前処置薬剤投与方法																																																																																													
(1)	P96、2行 P96、下4行	…前処置薬剤の投与量は、本登録時の身長、体重及び…	…前処置薬剤の投与量は、仮登録時の身長、体重及び…	記載整備 (28-3)																																																																																										
(2)	P96、下9~8行 P97、9~10行	(1) <u>チオテパ (thiotepa)</u> チオテパ製剤 5 mg/kg/を1日2回、4時間かけて経静脈的に投与する。	(1) <u>メルファラン (melphalan)</u> メルファラン製剤 70 mg/m ² /日を Day -8 と Day -7 の2日間、経静脈的に投与する。	移植前処置方法の変更 (28-1)																																																																																										

(3)	P97、10～13行 P98、1～3行	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	ATG を 1 品目に限定したため (28-2)
29	IX.6.3.3 併用禁止療法			
(1)	P98、下 6～5 行 P99、11～16 行	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GCV 製剤・ACV 製剤の投与は禁止する。CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GVHD 発症時の治療としての GCV 投与を除き、GCV 製剤及び同様の作用機序を有する ACV 製剤・バラシクロビル製剤等の投与は、やむを得ない場合 (単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹に対する局所投与又は経口投与) を除き原則禁止とする (但し、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前 24 時間以内は不可)。CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	薬剤使用基準の変更 (29-1)
30	IX.6.4.1 被験者の適格性他の確認に関する検査・観察			
(1)	P99、19 行 P100、4 行	…HLA 適合又は 1 抗原不一致の血縁ドナーの有無…	…HLA 一致又は 1 抗原不一致の適切なドナーの有無…	誤記の訂正 (30-1) 記載整備 (30-2)
31	IX.6.4.6 原疾患に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行 P100、下 1 行～ P101、1 行	…分子学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)、血清 M 蛋白・尿中 M 蛋白、画像診断	…分子生物学的検査 (キメラ遺伝子 mRNA の定量)、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)	不要な検査項目の削除 (31-1) 誤記の訂正及び説明の補足 (31-2)
32	IX.6.4.8 免疫系再構築の判定に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	検査・観察の実施時

	<p>P101、下12行～ P102、19行</p>	<p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。</p> <p>(3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 細胞内サイトカインの測定、<u>Pentamer</u>解析…により評価する。 (省略) <u>Pentamer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。</p>	<p><u>XI.3「臨床研究実施スケジュール」に記載のスケジュールに加え、免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p> <p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。 <u>免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p> <p>(3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 細胞内サイトカインの測定、<u>Multimer (Tetramer 又は Pentamer)</u>解析…により評価する。 (省略) <u>Multimer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。 <u>細胞内サイトカインの測定及びMultimer解析は免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に、T細胞レパトア解析及びTREC解析は免疫系再構築後2週、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p>	<p>期の明確化 (32-1) 記載整備 (32-2)</p>
<p>33</p>	<p>IX.6.4.10.5 研究終了後の追跡調査</p>			
<p>(1)</p>	<p>P102、下9行 P103、12～13行</p>	<p>(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)</p>	<p>(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)</p>	<p>当該検査・観察は臨床研究終了後に実施することを明確</p>

			なお、免疫系再構築に関する検査・観察の一部は本臨床研究終了後に実施する。	化 (33-1)																		
34	IX.6.6.1.2 安全性に関する判定基準・評価方法																					
(1)	P106、10～11行 P107、2～3行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日～	日本語訳改版のため (34-1)																		
(2)	P106、下1行～ P107、表18 P107、7行～表18	<p>…以下の4分類で判定する (表18)。</p> <p style="text-align: center;">表18 因果関係の分類</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>因果関係</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) 関連あり</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(2) 関連がある かもしれない</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(3) おそらく 関連なし</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(4) 関連なし</td> <td>(省略)</td> </tr> </tbody> </table>	因果関係	判定基準	(1) 関連あり	(省略)	(2) 関連がある かもしれない	(省略)	(3) おそらく 関連なし	(省略)	(4) 関連なし	(省略)	<p>…以下の3分類で判定する (表18)。</p> <p style="text-align: center;">表18 因果関係の分類</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>因果関係</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>否定できない</td> <td>明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。</td> </tr> <tr> <td>否定できる</td> <td>明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。</td> </tr> </tbody> </table>	因果関係	判定基準	否定できない	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。	否定できる	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。	不明	(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。	因果関係の分類の変更 (34-2)
因果関係	判定基準																					
(1) 関連あり	(省略)																					
(2) 関連がある かもしれない	(省略)																					
(3) おそらく 関連なし	(省略)																					
(4) 関連なし	(省略)																					
因果関係	判定基準																					
否定できない	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。																					
否定できる	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。																					
不明	(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。																					
35	IX.6.6.2.2 免疫系再構築に関する判定基準・評価方法																					
(1)	P108、9行 P107、下2～1行	(1) XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、 <u>免疫</u> 表現系に関する検査を行い、…	(1) XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、 <u>末梢</u> 血中のCD3陽性リンパ球数の測定を行い、…	記載整備 (35-1)																		
(2)	P108、15行 P108、5行	(3) 細胞内サイトカインの測定、 <u>Pentamer</u> 解析、…	(3) 細胞内サイトカインの測定、 <u>Multimer</u> 解析、…	記載整備 (35-1)																		

36	IX.6.6.4.1 個々の被験者での中止			
(1)	P109、8～10行 P108、下9～5行	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合 ● 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合 	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合 ● <u>分離後のCD34陽性細胞数が2.0×10^6個/kg以上、4.0×10^6個/kg未満であり、総括責任者及び治療にあたる分担研究者の協議により移植を実施しない場合</u> ● 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合 	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため（36-1）
(2)	P109、下11～9行 P109、9～10行	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● <u>重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時</u> ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	中止判定基準の変更（36-2）
(3)	P110、8～10行 P109、下7～6行	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● <u>重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時</u> ● RCRの出現が認められた時 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● RCRの出現が認められた時 	中止判定基準の変更（36-2）
37	IX.6.7 重篤な有害事象が発現した場合の措置			
(1)	P111、13～14行 P110、下1行～ P111、1行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版- <u>2004年10月27日</u> ～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版- <u>2007年3月8日</u> ～	日本語訳改版のため（37-1）
38	IX.6.10.2 個人情報の取得と利用に関する制限			
(1)	P114、5行 P113、下10行	…規程等の柔軟な意運用を…	…規程等の柔軟な運用を…	記載整備（38-1）
39	X. 用語説明			

(1)	P117、8～10行 P117、8～12行	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、現在イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設の計 4 施設での臨床第 I-II 相試験 (TK007) を実施中。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、ドイツ 1 施設、ギリシャ 1 施設の計 6 施設での臨床第 I-II 相試験 (TK007) を実施した。また、イタリアで臨床第 III 相試験 (TK008) を開始し、欧州を中心とした多施設に拡大する計画である。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	最新の情報に更新 (39-1)
-----	--------------------------	--	---	-----------------

40	XI. 遵守する法令/省令など			
(1)	P119、6～7行 P119、6～7行	(2) 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日)	(2) 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百十五号、平成 20 年 7 月 31 日)	指針改正のため (40-1)

41 XI.3. 臨床研究実施スケジュール

(1)	P128～129、表 19 P128～129、表 19	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(省略)</th> <th colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</th> <th rowspan="2">(省略)</th> <th rowspan="2">患者生存中 1 年毎</th> </tr> <tr> <th>42 日以前</th> <th>42 日</th> <th>72 日</th> <th>102 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 1 年毎	42 日以前	42 日	72 日	102 日	(省略)							自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○ ²					○	血液学的検査	○ ²						血液生化学的検査	○ ²						免疫学的検査							感染症検査	○ ⁴						尿定性	○ ⁴						(省略)							原疾患に関する検査・観察							(省略)							<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(省略)</th> <th colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</th> <th rowspan="2">(省略)</th> <th rowspan="2">患者生存中 中止時 1 年毎</th> </tr> <tr> <th>生着確認後</th> <th>21～49 日</th> <th>初回の 30 日後</th> <th>2 回目の 30 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 中止時 1 年毎	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後	(省略)							自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○ ²					○	血液学的検査	○ ²					○	血液生化学的検査	○ ²					○	免疫学的検査						○	感染症検査	○ ⁴					○	尿定性	○ ⁴					○	(省略)							原疾患に関する検査・観察						○	(省略)							<p>初回 Add-back 日程変更のため (41-1) 免疫系再構築に関する検査日程の明確化 (41-2) 記載整備 (41-3) 誤記の訂正 (41-4)</p>
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 1 年毎																																																																																																																																																																
	42 日以前	42 日	72 日	102 日																																																																																																																																																																		
(省略)																																																																																																																																																																						
自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○ ²					○																																																																																																																																																																
血液学的検査	○ ²																																																																																																																																																																					
血液生化学的検査	○ ²																																																																																																																																																																					
免疫学的検査																																																																																																																																																																						
感染症検査	○ ⁴																																																																																																																																																																					
尿定性	○ ⁴																																																																																																																																																																					
(省略)																																																																																																																																																																						
原疾患に関する検査・観察																																																																																																																																																																						
(省略)																																																																																																																																																																						
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 中止時 1 年毎																																																																																																																																																																
	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後																																																																																																																																																																		
(省略)																																																																																																																																																																						
自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○ ²					○																																																																																																																																																																
血液学的検査	○ ²					○																																																																																																																																																																
血液生化学的検査	○ ²					○																																																																																																																																																																
免疫学的検査						○																																																																																																																																																																
感染症検査	○ ⁴					○																																																																																																																																																																
尿定性	○ ⁴					○																																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																																						
原疾患に関する検査・観察						○																																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																																						

